

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年6月26日 (26.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/051849 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/88, C07C 229/56

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13321

(22) 国際出願日: 2002年12月19日 (19.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-385593

2001年12月19日 (19.12.2001) JP  
特願 2002-7014 2002年1月16日 (16.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部  
興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6  
Yamaguchi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野 繁栄  
(NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県  
宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式  
会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 弘津 健二 (HI-  
ROTSU, Kenji) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字  
小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所  
内 Yamaguchi (JP). 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka) [JP/JP];  
〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の  
5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).  
原田 崇司 (HARADA, Takashi) [JP/JP]; 〒755-8633 山  
口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産

株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 小田 広行  
(ODA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大  
字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研  
究所内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 柳川 泰男 (YANAGAWA, Yasuo); 〒160-0004  
東京都 新宿区 四谷 2-1 4 ミツヤ四谷ビル 8 階 Tokyo  
(JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM;  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINAZOLIN-4-ONE AND DERIVATIVE THEREOF

(54) 発明の名称: キナゾリン-4-オン及びその誘導体の製法

(57) Abstract: A process for producing quinazolin-4-one or a derivative thereof which comprises reacting anthranilic acid or a derivative thereof with formic acid or a derivative thereof in the presence of ammonia or reacting ammonium anthranilate or a derivative thereof with formic acid or a derivative thereof.

(57) 要約:

アントラニル酸もしくはその誘導体とギ酸もしくはその誘導体とをアンモニア  
の存在下にて反応させるか、またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはそ  
の誘導体とギ酸もしくはその誘導体とを反応させることによりキナゾリン-4-  
オンもしくはその誘導体を製造する方法。

## 明 細 書

### キナゾリン-4-オン及びその誘導体の製法

#### 〔技術分野〕

本発明は、アントラニル酸もしくはその誘導体またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体からキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体を製造する方法に関する。キナゾリン-4-オン及びその誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体または原料として有用な化合物である。

#### 〔背景技術〕

従来、アントラニル酸もしくはその誘導体からキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体を製造する方法としては、下記の方法が知られている。

1) EP 1 0 2 9 8 5 3号公報には、5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法には、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題がある。

2) Chem. Pharm. Bull. , 46 , 1926 (1998) には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題がある。

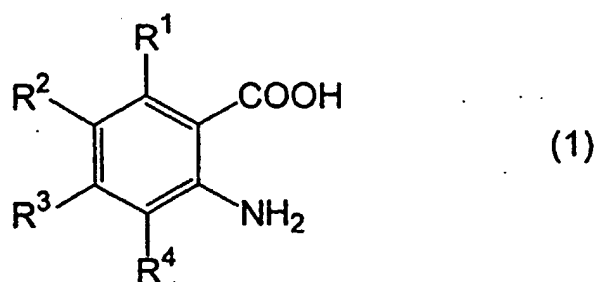
以上、いずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の工業的製法としては満足できる方法とはいえない。

#### 〔発明の開示〕

本発明の目的は、上記問題点を解決し、温和な条件下にて、簡便な方法により、アントラニル酸もしくはその誘導体またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体から、キナゾリン-4-オンもしくはその誘導体を高収率で製造

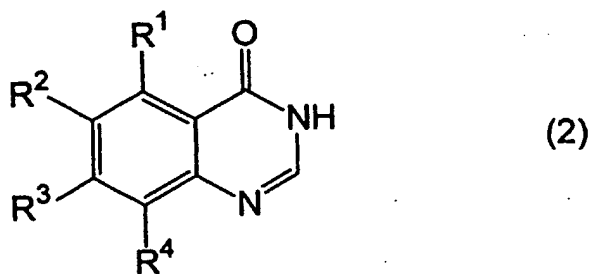
することができる、工業的に有利な製造方法を提供することにある。

本発明は、一般式（１）：



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、あるいは置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。）

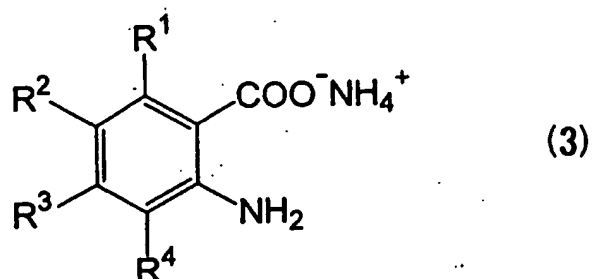
で示されるアントラニル酸もしくはその誘導体とギ酸もしくはその誘導体とを、アンモニアの存在下にて反応させることを特徴とする、一般式（２）：



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。）

で示されるキナゾリンー４－オンもしくはその誘導体の製法にある。

本発明はまた、一般式（３）：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、あるいは置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。)

で示されるアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体とギ酸もしくはその誘導体とを反応させることを特徴とする、前記一般式(2)で示されるキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法にもある。

本発明において使用するアントラニル酸もしくはその誘導体は、前記の一般式(1)で示される。一般式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なっても良く、水素原子もしくはハロゲン原子、或は置換基を有していても良い反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基又はアミノ基( $R^1$ を除く)を示す。なお、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。上記の各基に含まれるアルキル基は好ましくはその炭素原子数が1乃至12のものである。

アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。シクロアルキル基の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。アラルキル基の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。アリール基としては、例えば、フェニル基、p-

トリル基、ナフチル基、アントラニル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルコキシル基としては、例えば、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アルキルチオ基又はアミノ基 ( $R^1$ を除く) は、置換基を有していても良い。その置換基の例としては、炭素原子を介して連結している置換基、酸素原子を介して連結している置換基、窒素原子を介して連結している置換基、硫黄原子を介して連結している置換基、そしてハロゲン原子等が挙げられる。

前記炭素原子を介して連結している置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロベニル基、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環式アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ビバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

前記酸素原子を介して連結している置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、ベンジルオキシル基等のアルコキシル基；フェノキシル基、トルイルオキシル基、ナフチルオキシル基等の

アリールオキシル基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

前記窒素原子を介して連結している置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

前記硫黄原子を介して連結している置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシル基、チオエトキシル基、チオプロボキシル基等のチオアルコキシル基；チオフェノキシル基、チオトルイルオキシル基、チオナフチルオキシル基等のチオアリールオキシル基等が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明において使用するアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体は、前記の一般式(3)で示される。一般式(3)に含まれる $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。

本発明の反応において使用するギ酸もしくはその誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

上記反応におけるギ酸もしくはその誘導体の使用量は、アントラニル酸もしくはその誘導体またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体1モルに対して、好ましくは1.0～10モル、更に好ましくは1.1～3.0モルである。

前記の反応において使用するアンモニアとしては、ガス状又は液状のアンモニアでも良いが、アンモニアをアルコール類（例えば、メタノール等）、エーテル類（例えば、ジオキサン等）等の有機溶媒に溶解させたものが好適に使用される。

その際のアンモニア濃度は、好ましくは1～90質量%、更に好ましくは3～30質量%である。上記アンモニアの使用量は、アントラニル酸もしくはその誘導体1モルに対して、好ましくは1～60モル、更に好ましくは2～20モルである。

本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N，N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはメタノール、エタノールが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

上記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸もしくはその誘導体またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体1gに対して、好ましくは0～50g、更に好ましくは0～20g、特に好ましくは0～5gである。

本発明の反応は、例えば、反応に関与する化合物を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40～200℃、更に好ましくは50～150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

なお、最終生成物であるキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体は、反応終了後、例えば、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

次に、本発明の実施例を記載する。

#### 〔実施例1〕（キナゾリン-4-オンの合成）

内容積2mLのステンレス製耐圧容器に、アントラニル酸260mg（1.9ミリモル）、オルトギ酸メチル403mg（3.8ミリモル）及び15質量%ア

ンモニアメタノール溶液 1.2 mL (8.4 ミリモル) を入れ、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、キナゾリン-4-オンが278 mg 生成していた(反応収率:100%)。

【実施例2】(7-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2 mLのステンレス製耐圧容器に、4-クロロアントラニル酸330 mg (1.9 ミリモル)、オルトギ酸メチル403 mg (3.8 ミリモル) 及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2 mL (8.4 ミリモル) を入れ、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、7-クロロキナゾリン-4-オンが343 mg 生成していた(反応収率:99%)。

【実施例3】(6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2 mLのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸500 mg (1.9 ミリモル)、オルトギ酸メチル403 mg (3.8 ミリモル) 及び15質量%アンモニアメタノール溶液1.2 mL (8.4 ミリモル) を入れ、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析(絶対定量法)したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが515 mg 生成していた(反応収率:99%)。

【実施例4】(6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、反応温度を95℃に、反応時間を4時間に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが485 mg 生成していた(反応収率:93%)。

【実施例5】(6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例3において、オルトギ酸メチルの量を320 mg (3.0 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例3と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが514 mg 生成していた(反応収率:99%)。

【実施例6】(6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

温度計、圧力ゲージ及び攪拌装置を備えた内容積200 mLのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸25.0 g (95 ミリモル)、オルトギ酸



メチル 17.1 g (162 ミリモル) 及び 15 質量% アンモニアメタノール溶液 50 mL (349 ミリモル) を入れ、100~110℃、0.5 MPa (ゲージ圧) で 8 時間反応させた。反応終了後、0~10℃まで冷却し、減圧下で反応液からアンモニアを留去した。次いで、0℃で 1 時間攪拌し、析出した固体を濾過して乾燥させ、薄灰色結晶として 6-ヨードキナゾリン-4-オン 24.3 g を得た (単離収率: 94%)。

[実施例 7] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 2 mL のステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸 500 mg (1.9 ミリモル)、ギ酸メチル 342 mg (5.7 ミリモル) 及び 15 質量% アンモニアメタノール溶液 1.2 mL (8.4 ミリモル) を入れ、150℃で 4 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが 401 mg 生成していた (反応収率: 77%)。

[実施例 8] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 7 において、ギ酸メチルをギ酸 263 mg (5.7 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例 7 と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが 302 mg 生成していた (反応収率: 58%)。

[参考例 1] (アントラニル酸アンモニウムの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積 50 mL のガラス製容器に、アントラニル酸 5.0 g (36.5 ミリモル) 及び 15 質量% アンモニアメタノール溶液 20 mL (156 ミリモル) を入れ、室温で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、白色固体として、アントラニル酸アンモニウム 5.0 g を得た (単離収率: 94%)。

なお、アントラニル酸アンモニウムの物性値は下記の通りであった。

融点 (昇華) ; 145~146℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)) ; 6.37~6.43 (1H, m)、6.56 (1H, dd,  $J=1.2, 8.1$  Hz)、6.95 (6H, brs)、6.98~7.04 (1H, m)、7.69~7.72 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8$  Hz)

〔実施例9〕（キナゾリン-4-オンの合成）

内容積2 mLのステンレス製耐圧容器に、参考例1と同様な方法で合成したアントラニル酸アンモニウム280 mg（1.8ミリモル）、オルトギ酸メチル400 mg（3.6ミリモル）及びメタノール1.5 mLを入れ、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、キナゾリン-4-オンが214 mg生成していた（反応収率：81％）。

〔参考例2〕（4-クロロアントラニル酸アンモニウムの合成）

攪拌装置及び温度計を備えた内容積50 mLのガラス製容器に、4-クロロアントラニル酸5.0 g（29.1ミリモル）及び15質量％アンモニアメタノール溶液20 mL（156ミリモル）を入れ、室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、白色固体として、4-クロロアントラニル酸アンモニウム5.0 gを得た（単離収率：95％）。

なお、4-クロロアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点（昇華）；232～233℃

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ （ppm））；6.43（1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$ ）、6.69（1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ）、7.0（3H, brs）、7.69（1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ）、11.0（3H, brs）

〔実施例10〕（7-クロロキナゾリン-4-オンの合成）

内容積2 mLのステンレス製耐圧容器に、参考例2と同様な方法で合成した4-クロロアントラニル酸アンモニウム340 mg（1.8ミリモル）、オルトギ酸メチル400 mg（3.6ミリモル）及びメタノール1.5 mLを入れ、120℃で2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析（絶対定量法）したところ、7-クロロキナゾリン-4-オンが176 mg生成していた（反応収率：54％）。

〔参考例3〕（5-クロロアントラニル酸アンモニウムの合成）

攪拌装置及び温度計を備えた内容積50 mLのガラス製容器に、5-クロロアントラニル酸5.0 g（29.1ミリモル）及び15質量％アンモニアメタノー

ル溶液 20 mL (156 ミリモル) を入れ、室温で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、淡黄色固体として、5-クロロアントラニル酸アンモニウム 5.0 g を得た (単離収率: 95%)。

なお、5-クロロアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点 (昇華) ; 161~162 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm)) ; 6.57 (1H, d, J=8.4 Hz)、6.99 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz)、7.0 (3H, brs)、7.65 (1H, d, 2.7 Hz)、11.0 (3H, brs)

[実施例 11] (6-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 2 mL のステンレス製耐圧容器に、参考例 3 と同様な方法で合成した 5-クロロアントラニル酸アンモニウム 340 mg (1.8 ミリモル)、オルトギ酸メチル 400 mg (3.6 ミリモル) 及びメタノール 1.5 mL を入れ、120 °C で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、6-クロロキナゾリン-4-オンが 307 mg 生成していた (反応収率: 94%)。

[実施例 12] (6-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 2 mL のステンレス製耐圧容器に、参考例 3 と同様な方法で合成した 5-クロロアントラニル酸アンモニウム 340 mg (1.8 ミリモル)、オルトギ酸メチル 400 mg (3.6 ミリモル) 及びアセトニトリル 1.5 mL を入れ、120 °C で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、6-クロロキナゾリン-4-オンが 303 mg 生成していた (反応収率: 93%)。

[参考例 4] (5-ヨードアントラニル酸アンモニウムの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積 200 mL のガラス製容器に、5-ヨードアントラニル酸 10.0 g (38 ミリモル) 及び 15 質量% アンモニアメタノール溶液 100 mL (780 ミリモル) を入れ、室温で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、淡赤色固体として、5-ヨードアントラニル酸アンモニウム 9.0 g を得た (単離収率: 85%)。

なお、5-ヨードアントラニル酸アンモニウムは以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点 (分解) ; 160°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  (ppm)) ; 6.45 (1H, d,  $J=8.7$  Hz)、6.5 (3H, brs)、7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.7$  Hz)、7.96 (1H, d,  $J=2.4$  Hz)、11.0 (3H, brs)

[実施例13] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積2 mLのステンレス製耐圧容器に、参考例4と同様な方法で合成した5-ヨードアントラニル酸アンモニウム530 mg (1.9ミリモル)、オルトギ酸メチル403 mg (3.8ミリモル) 及びメタノール1.5 mLを入れ、120°Cで2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが402 mg生成していた (反応収率: 77%)。

[実施例14] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

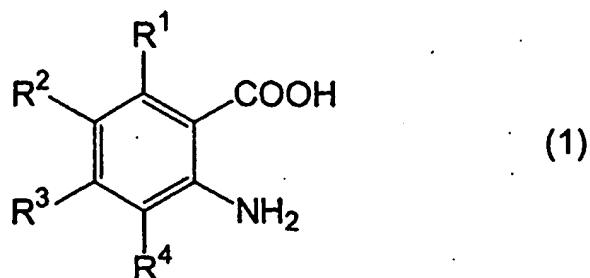
還流冷却器を備えた内容積2 mLのガラス製容器に、参考例4と同様な方法で合成した5-ヨードアントラニル酸アンモニウム530 mg (1.9ミリモル)、オルトギ酸メチル403 mg (3.8ミリモル) 及びn-ブチルアルコール1.5 mLを入れ、120°Cで2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、6-ヨードキナゾリン-4-オンが350 mg生成していた (反応収率: 67%)。

[産業上の利用可能性]

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸もしくはその誘導体またはアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体からキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体を高収率で製造することができる。

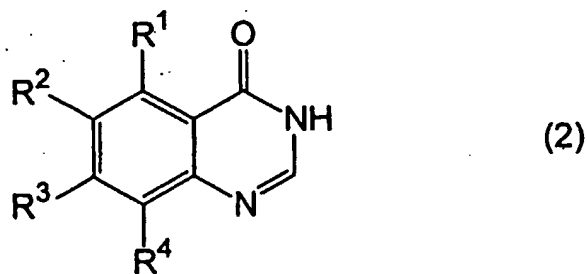
## 請 求 の 範 囲

### 1. 一般式 (1) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、あるいは置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。)

で示されるアントラニル酸もしくはその誘導体とギ酸もしくはその誘導体とを、アンモニアの存在下にて反応させることを特徴とする、一般式 (2) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。)

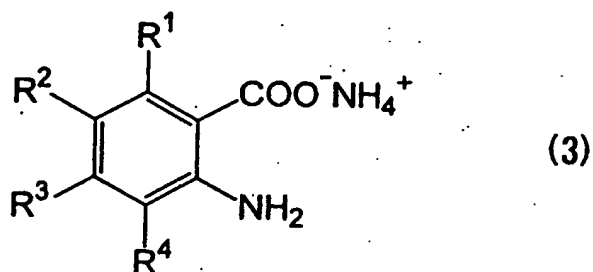
で示されるキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

2. アントラニル酸もしくはその誘導体とオルトギ酸エステルとを反応させる  
請求の範囲 1 に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

3.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子もしくはハロゲン原子である請求の範囲1に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

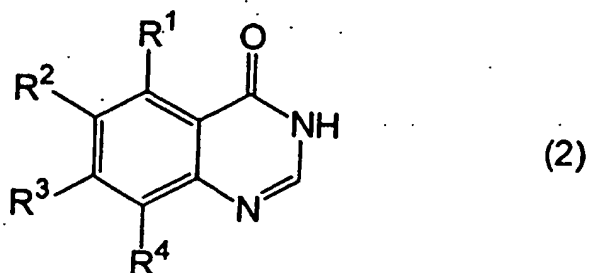
4.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、互いに同一又は異なっても良く、水素原子もしくはハロゲン原子、あるいはアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、及びアミノ基である（但し、 $R^1$ はアミノ基とはならない）からなる群より選ばれる基である請求の範囲1に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

5. 一般式(3)：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、あるいは置換基を有していても良い反応に関与しない基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに結合して環を形成していても良い。)

で示されるアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体とギ酸もしくはその誘導体とを反応させることを特徴とする、一般式(2)：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同義である。)

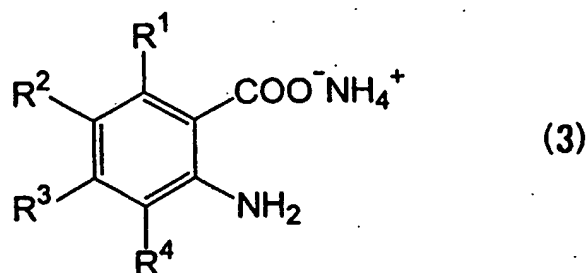
で示されるキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

6. アントラニル酸もしくはその誘導体のアンモニウム塩とオルトギ酸エステルとを反応させる請求の範囲5に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

7.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立に、水素原子もしくはハロゲン原子である請求の範囲5に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

8.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、互いに同一又は異なっても良く、水素原子もしくはハロゲン原子、あるいはアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、及びアミノ基である(但し、 $R^1$ はアミノ基とはならない)からなる群より選ばれる基である請求の範囲5に記載のキナゾリン-4-オンもしくはその誘導体の製法。

9. 一般式(3)：



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、互いに同一又は異なっても良く、水素原子もしくはハロゲン原子、あるいはアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル

基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、及びアミノ基（但し、 $R^1$ はアミノ基とはならない）からなる群より選ばれる。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。］で示されるアントラニル酸のアンモニウム塩もしくはその誘導体。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C229/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C229/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-508126 A (Warner-Lambert Co.), 19 August, 1997 (19.08.97), Page 95 & WO 95/19970 A	1-8
X	Bergman, Jan; Bergman, Solveig; Brimert, Thomas, Syntheses of gem-dinitro heterocyclic compounds, their ring-opening reactions and transformations into indoles, indazoles, and benzoxazinones, Tetrahedron (1999), 55(34), 10447-10466	9
X	Brzyska, W.; Borzechowski, K., Preparation, properties and thermal decomposition of Y(III) and lanthanide(III) complexes with 2-amino-5- chlorobenzoic acid, Polish Journal of Chemistry (1997), 71(11), 1518-1524	9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2003 (03.02.03)

Date of mailing of the international search report  
18 February, 2003 (18.02.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13321

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Mrozek, R.; Sikorska, M.; Rzaczyńska, Z., Thermal decomposition of rare earth complexes with 2-amino-3, 5-dichlorobenzoic acid, Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry (1997), 27(5), 707-720	9
X	JP 61-52277 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 14 March, 1986 (14.03.86), Example 2 (Family: none)	9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13321

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-9  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.


PCT/JP02/13321

## Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The term "derivative" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the production processes and compounds of the invention unclear.

Consequently, claims 1-9 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D239/88, C07C229/56		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D239/88, C07C229/56		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-508126 A (ワーナー・ランバート・コンパニー) 1997. 08. 19, p 95 & WO 95/19970 A	1-8
X	Bergman, Jan; Bergman, Solveig; Brimert, Thomas, Syntheses of gem-dinitro heterocyclic compounds, their ring-opening reactions and transformations into indoles, indazoles, and benzoxazinones, Tetrahedron (1999), 55(34), 10447-10466	9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 03. 02. 03	国際調査報告の発送日 18.02.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一  4P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Brzyska, W.; Borzechowski, K., Preparation, properties and thermal decomposition of Y(III) and lanthanide(III) complexes with 2-amino-5-chlorobenzoic acid, Polish Journal of Chemistry (1997), 71(11), 1518-1524	9
X	Mrozek, R.; Sikorska, M.; Rzaczyńska, Z., Thermal decomposition of rare earth complexes with 2-amino-3,5-dichlorobenzoic acid, Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry (1997), 27(5), 707-720	9
X	J P 6 1 - 5 2 2 7 7 A (昭和電工株式会社) 1 9 8 6 . 0 3 . 1 4 , 例 2 (ファミリーなし)	9

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-9 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
  
別紙参照
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲に記載された「誘導体」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明製法及び化合物の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 1-9 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。